



TITLE:

関節結核の治療適応に関する実験的研究補遺

AUTHOR(S):

相馬, 秀臣

CITATION:

相馬, 秀臣. 関節結核の治療適応に関する実験的研究補遺. 日本外科宝函 1957, 26(3): 410-428

ISSUE DATE:

1957-05-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/206372>

RIGHT:

関節結核の治療適応に関する実験的研究補遺*

京都大学医学部整形外科教室 (指導: 近藤鋭矢教授)

研究生 相 馬 秀 臣

〔原稿受付: 昭和32年2月20日〕

EXPERIMENTAL STUDIES ON THE THERAPEUTIC INDICATION
OF JOINT TUBERCULOSIS (SUPPLEMENT).

by

HIDEOMI SOHMA

From the Orthopedic Division, Kyoto University Medical School
(Director: Prof. Dr. EISHI KONDO)

The author observed the effect of early treatment on experimental joint tuberculosis caused by injection of tubercle bacilli (human type F stock) into the knee joint of non-infected guinea pigs.

For convenience of study, the entire group has been divided into the following five sub-groups:

- 1st group: receiving no treatment.
- 2nd group: receiving streptomycin in early stages.
- 3rd group: receiving streptomycin in late stages.
- 4th group: being treated by fixation with plaster cast in early stages.
- 5th group: being treated by fixation with plaster cast and receiving streptomycin in early stages.

In the 2nd and 5th groups, administration of streptomycin was commenced on the 4th day after inoculation and continued for 10 weeks, in the 3rd group it was commenced in the 5th week after inoculation.

The guinea pigs were sacrificed in the 1st, 2nd, 3rd, 5th, 7th, 10th, 12th, 15th, 17th, 20th and 25th weeks.

The author examined the results carefully, observing radiological and histological findings and results obtained by quantitative culture of tubercle bacilli from the spleens of the infected guinea pigs throughout the experimental course.

Experimental Results

1. Radiological findings.

Radiological findings showed pictures of bone atrophy in the 7th and 10th weeks, destructive pictures in the 10th week, sclerotic pictures in the 15th week, in the group receiving no treatment.

In the group receiving streptomycin in the early stages, radiological findings showed pictures of bone atrophy in the 15th week.

In the 3rd group radiological findings showed the same course as the 2nd group

* 本論文の要旨は昭和31年6月近畿外科学会, 昭和30年4月日本整形外科学会総会宿題報告「骨関節結核の病巣廓清術成績と適応症の吟味」の中に於て発表した。

showed.

In the 4th and 5th groups, pictures of bone atrophy were more marked than in the other groups.

But the destructive pictures did not appear in the group receiving streptomycin in early or late stages.

2. Histological findings.

(1) In the group receiving no treatment the articular cavity was full of tuberculous granulation tissue, especially in the articular capsule and ligament, round cell infiltration or tubercles and tuberculous abscesses behind the affected joint were seen in the 3rd and 5th weeks.

In the 5th and 7th weeks tuberculous granulation tissue penetrated into the bone of the articular cavity and formed tubercles and round cell infiltration in the marrow.

In the 10th and 15th weeks the fibrous cells increased extensively in the articular capsule and ligament.

After the 15th week the tuberculous foci showed marked tendencies to healing.

(2) In the group receiving streptomycin in the early stages round cell infiltration and tubercles showed a decrease in the 3rd and 5th weeks as compared with the group receiving no treatment.

But the penetration of tuberculous granulation tissue into the bone was seen in the 7th and 10th weeks.

After the 15th week the tuberculous foci showed more marked tendencies to healing than did the other four groups.

(3) In the group receiving streptomycin in the late stages, the effect of the drugs was not so evident as in the group receiving streptomycin in the early stages.

But tuberculous foci showed marked tendencies to healing in the 10 and 15th weeks.

(4) In the group being treated by fixation with plaster cast, the articular cavity was full of the tuberculous granulation tissue and tuberculous abscesses were seen behind the affected joint in the 3rd and 5th week just as in the group receiving no treatment.

In the 7th and 10th weeks, tuberculous granulation tissue penetrated into the bone of the articular cavity, forming tubercles and bone atrophy was seen in the epiphyseal line.

After the 15th week the tuberculous foci showed marked tendencies to healing.

(5) In the group being treated by fixation with plaster cast and receiving streptomycin in the early stages, there was less granulation tissue in the articular cavity in the 3rd and 5th weeks than in the group being treated by plaster cast alone.

The penetration of tuberculous granulation tissue into the bone was seen in the 7th and 10th weeks, and after the 15th week the fibrous cells increased extensively.

But the effect of the plaster cast on the healing process was not so more

marked as streptomycin treatment in the experimental course.

3. Quantitative culture of spleens.

Quantitative culture of the spleens resulted in the development of very small numbers of colonies in the group receiving streptomycin in the early stages.

The group receiving streptomycin in the early stages showed a greater decrease than the group treated with streptomycin in the late stages throughout all the experimental courses.

目 次

緒 言

第1章 実験方法

第2章 実験成績

第1節 レ線学的所見

1. 第1群 (対照群)
2. 第2群 (SM早期治療群)
3. 第3群 (SM晩期治療群)
4. 第4群 (ギプス固定群)
5. 第5群 (SM早期治療 + ギプス固定群)

小 括

第2節 病理組織学的所見

1. 第1群 (対照群) 要約

2. 第2群 (SM早期治療群) 要約

3. 第3群 (SM晩期治療群) 要約

4. 第4群 (ギプス固定群) 要約

5. 第5群 (SM早期治療 + ギプス固定群) 要約

小 括

第3節 脾臓結核菌定量培養成績・小括

第3章 総括並びに考察

第4章 結 語

参 考 文 献

緒 言

近年ストレプトマイシン (以下SMと略す) をはじめ、各種抗結核化学療法剤の出現により、骨関節結核の治療面にも著しい進歩がもたらされるに至つたことは周知の事実である。特にSMの効果については既に多くの臨床的並びに実験的研究が発表されているが、これ等諸家の研究から SMを単独に使用するのみでは骨関節結核に対する決定的効果は認め難く、これと観血的療法との併用によつて初めて確実な効果を期待し得る事が判明して来た。

すなわち、従来尠だ難治とされていた陳旧性骨関節結核に対しても、SM併用下に病巣廓清術を行う事によつて、その自然治癒機転を助長促進せしめ、短期間に之を治癒せしめ得る様になつて来た。

而して之等の手術的療法の遠隔成績が判明してくるにつれ治療効果の確実性も立証されて、病巣直達手術を以てする治療法は既に普及の段階に入つたとも云う事が出来る。

併しながら、恩師近藤教授も述べておられる如く、骨関節結核治療の理想は、支持性と関節可動性を保全して結核症を完全に治癒せしめる事にある。この観点から本疾患に対する早期診断、早期治療に関する種々の臨床的な試みも行われる様になつて来たが、疾患の早期に治療を開始した場合、抗結核化学療法剤が結核

に対しどの程度に治療効果を發揮するものであろうか。この点を究明する事は極めて肝要なことと思われる。

従来、骨関節結核に対する抗結核化学療法剤の実験的研究は、Bastos の報告を除き、他は何れも動物に菌接種後発症した関節結核が既に急性期を過ぎ比較的緩慢化した晩期 (病理組織学的には既に増殖期) より治療を開始した例について報告せられている。而してこれ等の晩期治療実験では、化学療法を行わかつた対照群に比較すると、何れも著明な治療効果が認められているとは言え、化学療法のみを以て、之を完全に治癒に導く迄には至らず、皆或る程度の治療限界を有している事が述べられている。

併し発病早期に治療を開始した場合、どの程度の効果を期待し得るものであろうか。又治療開始時期や使用法によつて治療効果に如何程の差を生じ得るものであろうか。更に又ギプス固定の如き保存的療法が実験的関節結核に対し如何程の効果を有するものであろうか。之等の点に關してその効果の限度と持続期間を確実に把握して置くことは、本症に対する治療法確立の上に極めて肝要な事と思われる。

以上の観点から著者は治療効果の最も確実な SMを用いて、病理組織学的に滲出期を示す所の菌接種後第4日目より化学療法を行うと同時に、ギプス固定による影響をも併せて観察し、之を晩期治療開始群、ギブ

ス固定のみを行つた実験群に対して比較検討した。

第1章 実験方法

実験動物は体重 350g 以上の健康な雄のモルモットを使用し、研究室にて約 3 週間飼育馴らした後実験に供した。使用結核菌は人型 F 株結核菌（京都大学結核研究所細菌血清部より分譲）で、これをソートン培地に 4 週間培養し、その菌苔を以つて滅菌生理的食塩水 1cc 中に菌 1mg を含有する如く菌浮遊液を作つた。この菌浮遊液 0.1cc（菌量は 0.1mg 含有されていることになる）を実験動物の右膝関節腔内に注入し、爾後 25 週間の経過を観察した。

実験は次の 5 群に分けて行つた。

第 1 群 対照群 治療を加えず、自然のまゝに、放

菌注入後 1~2 週目迄はレ線学的に著変を認めなかつたが、第 3~4 週目に至ると始めて罹患関節部の骨全体に朦朧とした骨萎縮像を認める様になり、その程度は健康関節と比較して明らかである。骨萎縮の出現部位は大腿骨・脛骨共であるが、特に大腿骨々端部に著しい。第 5~6 週にも依然として骨萎縮が続くが、骨端軟骨下に横径透明帯が見られる様になる。第 7~10 週目になると、大腿骨脛間窩がえぐりとられた様に広くなつていゝ像が大部分に見られる様になり、大腿骨々端部に於て線細な骨梁が発現すると同時に所謂澄明像に移行するが、一部には高度の骨破壊像を認めた例もある。第 12~15 週にかけて骨破壊像が見られるが、特に大腿骨・脛骨々端部に著明で、同時にこの骨破壊部周囲に硬化像も現われて来る。以後 25 週迄漸次硬化像の限局性透明帯は尚存在しているが、呈している。

に腐骨分離を認めたものもあつた。
M 早期治療群)

の変化は認められなかつた。4~5 週目に見られた様な朦朧とした骨萎縮像又第 7~10 週に於て対照群に見られたられなかつた。併し一部には 7~12 度の骨萎縮像を認めたものもあつては骨破壊像を認めたものは 1 例も群に見られた様な大腿骨脛間窩のえ広がつたものも 1 例も認められな

かつた。15 週以後破壊像を示すことなく漸次関節面骨端部の硬化像を見る様になり 25 週迄経過する。

以上の様に第 2 群に於ては極く軽度の変化を一部に示したのみで 25 週に至つた。

3. 第 3 群 (SM 晩期治療群)

第 5 週目迄は対照群と同じ経過をとり、3~4 週目より朦朧たる萎縮像が現われる。第 7 週目になると、第 1 群と殆んど同様に大腿骨々端部に骨梁の発現を見、澄明像を呈して来るが、第 10 週に至るも尚澄明像は続く。一部に部分的骨萎縮を示すものが見られたが第 1 群に見られた様な関節面に接した著しい骨破壊像は認められない。第 15 週以後は漸次硬化像へと移行する。

4. 第 4 群 (ギブス固定群)

菌注入後 1~2 週迄はレ線学的には著変を認めないが、第 3~4 週目に至ると罹患関節部には透明帯を有する朦朧とした骨萎縮像を呈する様になる。この萎縮像は第 1 群に比較すると比較的広範で、特に大腿骨遠位端に於ては骨空洞様の部分的萎縮が数個認められ、之

訂 正

外科宝函第 26 巻 3 号 413 頁の内下記の様に訂正します

頁	行	誤	正
413	左 16	5000r/cc	5000r
〃	左 19	5000r/cc	5000r
〃	左 23	5000r/cc	5000r

1) 第 1・2・3 群は菌接種後第 1・2・3・5・7・10・12・15・17・20・25 週目に、第 4, 5 群は菌接種後第 1・2・3・5・7・10・12・15 週目に両膝関節のレ線撮影を行つた後、各群共に夫々 2~3 匹づゝ屠殺し、菌を接種した右膝関節を中心に大腿骨、下脛骨各々約 1cm の部分で切断、フォルマリン固定、トリクロール醋酸による脱灰を行つた後、型の如くツェロイザンに包埋、ヘマトキシリン・エオジン二重染色を行つた。

2) 全経過を通じて最も著明な結核菌転移を示す脾について結核菌の定量培養を行い、各群に於ける菌の発育状態を比較検討した。

第 2 章 実験成績

第 1 節 レ線学的所見

撮影方法は罹患関節の拘縮を矯正する為、腹位とし、両下肢を牽引伸長せしめて、両側膝関節の前後面撮影を行つた。

1. 第 1 群 (対照群)

等は長期に互り存在するのが特異的であつた。又大腿骨々幹端部骨皮質も第1群に比較して著しく菲薄となつている。

之等の骨萎縮は7~10週に於ては尚著明となり、7週目の1例に大腿骨遠位端の骨折も見られた。之は菲薄となつた骨幹端部が撮影時の牽引で骨折したものであろう。尚関節面に接した高度の骨破壊像を見たものは少なかつた。12~15週になると漸く硬化像を呈して来る。

5. 第5群 (SM早期治療+ギプス固定群)

第4週目頃より比較的強い骨萎縮像が認められる様になるが、骨萎縮は7週以後漸次澄明像に移行する。10~12週に於ても、部分的骨破壊像は少いが骨全体の萎縮像は第1群に比較すると稍々その程度は強く広範に及んでいる様に思われる。骨硬化像を認めるのは12週以後である。

小 括：

第1群では感染後3週目より骨端軟骨下に透明帯を思わせる像を呈する様になり、同時に殆んど大部分の罹患関節に膿瘍とした骨萎縮像を認める様になるが第2群に於ては極く軽度の骨萎縮像を認めたのみで、大部分は殆んど変化はなかつた。一方ギプス固定を行つた第4群・第5群、特にギプス固定のみ行つた第4群に於ては骨萎縮がギプス固定を行わなかつた他の3群に比較して著しく広範で而も長期に存在し、大腿骨々幹端部の骨皮質が菲薄となる事が特異的であつた。

第7週目頃より各群共漸次澄明像に移行する。著明な骨破壊像は第1・4群の一部に見られたが、第2・3・5群には認められず、第12~15週に至ると骨硬化像が各群を通じて見られた。

以上レ線学的に特記すべき事はSMを以て早期治療を行つた第2群に於ては骨破壊像は勿論、初期の膿瘍とした骨萎縮像さえ殆んど認められずして硬化像に移行して25週に至つた事と、ギプス固定を行つた第4群第5群に於ては他の3群に比較して強い骨萎縮を示し罹患骨々幹部皮質迄も菲薄となり、特に第5群に於てはSM治療を併用したにも拘らず第2群に比較して骨萎縮が強かつた点である。之等のレ線所見を次のべる病巣の病理組織学的所見と比較してみると、特に骨軟骨組織の破壊と軟部組織の変化との関係について各群それぞれ異つた様相を示す事は甚だ興味ある所であり、臨床的事象と思ひ合せて示唆される所が多々あると考えられる。

第2節 病理組織学的所見

先に述べた如く第1・2・3群は菌接種後1・2・3・5・7・10・12・15・17・20・25の各週に各群共各々2~3匹づゝ屠殺したが、全実験動物より剔出した罹患関節標本について「ヘマトキシリン・エオジン」重染色法を行い、検索に供した。

1. 第1群 (対照群)

結核菌接種後1週目に於て既に関節腔及び軟部組織に滲出性炎症像が見られる。特に十字靱帯、滑液膜の骨附着部等に多核白血球、大単球の浸潤が認められ、滑液膜の被覆細胞も腫脹膨化している。併しながら骨髓内に於ける変化は全く見られない。

第2週目に於ては、第1週目に比して関節腔内の滲出過程が増加して来ており、十字靱帯及び滑液膜附着部に骨、軟骨の破壊が見られる。関節腔内では滑液膜全般に互り多核白血球、大単球の集団が見られる様になり特に多核白血球がその大部分をしめて居る。そして関節軟骨面にはその崩壊産物が多量に附着している。前脂肪体部に一部細胞浸潤を見る。

第3~4週に至ると、関節腔内の細胞浸潤は第2週に比して更に高度となり、滑液膜の一部に初めて類壊死巣が見られる様になり、結核性変化を思わせる特有な所見を呈して来る。前後脂肪体部は殆んど細胞浸潤によつて置き換えられた如き觀を呈し、十字靱帯、滑液膜等の円形細胞浸潤も高度となり、関節裂隙も細胞浸潤の爲所々閉塞し狭少となつている。又関節後部の軟部組織に大きな膿瘍形成を認める例もある。周囲の軟部組織にも多核白血球、大小単核細胞の浸潤が著明に認められる。尚膿瘍周囲の増殖性変化は全然認められない。

第5~6週目に於ては、関節腔内は結核性肉芽組織にて充満されて来るが、所々壊死組織を認めその間に類上皮細胞を主体とする結核結節を見る様になり、結核としての特異性が明瞭となつて来る。

又一部には乾酪化に陥つた部分も見られた。肉芽組織は十字靱帯の骨附着部より骨髓内に深く侵入して行くが、骨端骨髓中では特に類上皮細胞、大単核球、線維芽細胞よりなる結核性肉芽組織が見られ、その部分では骨梁像の破壊消失が見られる。又骨端軟骨の化骨障害が認められ、槍状の小骨梁は恰も刈り取られた如く短縮しているのが見られる。

第7~10週目至ると、関節腔内の肉芽組織の増殖は更に著明となり、之等肉芽組織の骨皮質より骨内に侵入せる像は著明に認められる様になり、その侵入部周囲の骨髓内には著明な実質消失帯を見る様になる。又骨

髓内に乾酪巣や時に膿瘍を形成せる像も見られる。

併しながら之等関節腔内の肉芽組織は滲出性の変化の時期を過ぎ繁殖性変化が強く之に増殖性変化を伴つて来ている。即ちこの時期では類上皮細胞、巨細胞、線維芽細胞の増殖が著明であるが乾酪巣は依然として残っている。関節後方にある膿瘍にも石灰沈着が見られる様になる。化骨障害も認められ骨梁は短縮している。

第12～15週のものでは、関節腔内の肉芽組織は線維細胞が多く、多核白血球は殆んど見られなくなり、ますます増殖性変化が強くなる。乾酪巣は吸収され病巣全体として限局化の傾向が認められる様になる。又之等の肉芽組織の周囲では、一方に於ては破骨細胞による骨梁の破壊が認められると同時に、他方に於ては骨梁の増生も認められ、之等の変化が混在している。骨端部の化骨障害は漸次小骨梁の新生を見て、刈り取られた様に短縮した骨梁も漸次正常に近くなって来る。

17週に至ると増殖性変化は尚進行し乾酪化像も吸収され縮小されている。

第20～25週に至ると、関節腔内の肉芽組織の結合化は更に著明となり、類上皮細胞もその数を減じ、線維芽細胞や線維細胞による癒着化も見られる様になるが、巨細胞は多少共遺残する傾向が見られる。

骨端軟骨の化骨障害も漸次正常骨梁像に近くなって来る。肉芽組織の骨侵入部周囲に於ける骨梁の増生並びに肥大化は17週のものと比較して稍々著明であり、又関節軟骨の一部が肥厚増殖し、その基礎板からは軟骨様の増殖が見られ、骨髄内に新骨梁を形成してくる。軟部組織には一部乾酪変性像が残っているものもあるが、その周囲に於ける増殖性被包化は弱く、むしろ喰細胞による吸収像が見られた。

要 約：

第1群に於ては、結核菌接種後1～2週目に於ては関節腔内の変化は非特異的な滲出性症状の形態をとり、十字靱帯、滑液膜の骨附着部に於て特にその変化が強いが、骨端骨髄、骨端軟骨の変化は極めて少い。併し第3～4週目に至ると関節腔及び周囲軟部組織中に類壊死巣が現われるに至り、多核白血球、大単核球の滲出が著しく著明となり、又十字靱帯や滑液膜附着部より骨端骨髄への肉芽の侵入が見られる様になる。この時期になると類上皮細胞も多数出現して来て結核性病巣の特異性を示してくる。又関節後方には大きな膿瘍形成を見る。第5～6週目になると、関節腔内は結核性肉芽組織で充満し、之等肉芽組織には滲出性変化と繁殖性変化が混在している。又大部分に関節内肉芽組織の

骨髄内侵入が見られる。骨端軟骨部にも化骨障害が見られる。第7～10週目頃より関節内肉芽の十字靱帯附着部から骨髄内への侵入は著明となり、同時に肉芽組織も繁殖性変化が強く、且つ増殖性変化も併行して現われ、線維細胞、類上皮細胞、大単核球及び小単核球の集団が見られる。

12週以後には関節腔内の増殖細胞の増殖が更に著明となり、同時に骨端部骨髄に於ける病巣限局化の傾向が見られる様になり、骨端軟骨に於ける化骨障害も漸次小骨梁の新生を見る様になり、20～25週に至ると、骨端骨髄に於ける骨梁の再生、関節軟骨からの軟骨及び骨増生は著明となり、主病巣を修復せんとする像を呈する。

2. 第2群 (SM早期治療群)

第1週目に於ては、滑液膜の後部骨附着部の皺襞に極く軽度の多核白血球、大単核球よりなる細胞浸潤を認め、滑液膜被覆細胞の腫脹がみられた他は関節腔内は全く清浄で滑液膜細胞の崩壊剝離は認められなかつた。

第2週に至るも第1週目の変化と殆んど同程度であつて、前脂肪体に軽度の円形細胞浸潤を認めたのみである。

第3週目に於ては、第1群に於ては関節腔内の炎症性変化は急激に増加するのに反し、第2群に於ては、関節腔内の肉芽組織は極めて少く、第1群に見られた様な著明な滲出性の細胞浸潤は殆んど認められず、僅かに滑液膜の後部骨附着部の皺襞に円形細胞浸潤を認めるのみで、軟部組織の類壊死巣、結核性細胞浸潤、関節後方の膿瘍形成等は全然見られない。

第5週目になつても、依然として著明なSMの治療効果が認められ、関節内の肉芽組織は軽度に見られるのみである。即ち半月板の一部、滑液膜後部の皺襞、十字靱帯の骨附着部等に軽い滲出性の円形細胞の浸潤を見るのみで、之等肉芽組織の骨髄内への侵入は全然見られず、関節軟骨も全く正常配列を示している。周囲の軟部組織にも円形細胞浸潤は全く見られない。

第5週目迄は関節腔内の結核性病変は割合強く抑制され限局化されているのに反し、第7週目になると之等の抑制され、限局化された状態がやゝ少くなり、関節腔内に於ては滑液膜内面全体に互り軽度の腫脹が認められて関節腔内を充している。又同部の肉芽組織には線維芽細胞、類上皮細胞、大単核球等の増殖が見られ、結核性炎症の所見が明瞭となつて来るが、その程度は第1群に比して著しく変化が少く、多核白血球は

殆んど認められない。特に著明な変化は関節内肉芽組織が十字靱帯骨附着部より第1群と同様に骨髓内に侵入し、侵入部骨髓には実質消失帯を見るようになることである。軟部組織にも円形細胞浸潤、乾酪変性像を見るようになるが、その程度は対照群に比較すると軽度である。又化骨障害が見られ骨幹端部骨梁がやや短縮している。

第10週以後に於ては、関節腔内滑液膜に於ける肉芽組織には、類上皮細胞、巨細胞の数が少くなり線維化の傾向が現われて来るが、膝蓋骨後下面、大腿骨前上部に於ては尚大小単核球の浸潤が遺残している。

又結核性病変が骨へ侵入した部分の周囲に結合組織の増殖が見られ、硬化せる骨梁の増殖も見られるが、結核性肉芽の骨髓内侵入は阻止されていない。殊に大腿骨々端部に於て定型的な結核結節が見られたものもある。併し関節内及び関節外軟部組織の乾酪巣は全く見られない。

第12～15週に於ては、関節腔内は腫脹肥大した滑液膜を中心とする肉芽組織で充満し、半月板軟骨の萎縮も部分的に見られる。又前後脂肪体に於ける血管拡張が著明であり、大腿、下腿共に滑液膜の附着反転部には尚類上皮細胞、大小単核球の集団が残っている。骨髓内に於ける結核性肉芽組織の周囲には結合組織の増殖が見られるが、第1群に見られた様な硬化せる骨梁の増生は殆んど見られないのが特徴であった。

第17週では、関節内肉芽組織の増殖は停止し、線維化が認められるが、滑液膜全体としての腫脹は依然として存している。

第20週以後25週に至ると、滑液膜の腫脹は減少し、関節腔内の肉芽組織も一部限局化され、増殖性変化が現われて来る。肉芽組織の骨髓内侵入部の周囲には多少骨梁の新生も見られるようになるが第1群に於ける如き著しく肥厚肥大した骨梁の増殖は25週に至るも殆んど見られず、一部に於ては結合組織細胞による被包化が見られその中には依然大小単核球、類上皮細胞が見られる。

骨髓内の結核性病変の転移巣には血管の侵入が著明で殆んど治癒せる像が見られる。

要 約：

第1～2週目に於ける変化は十字靱帯、滑液膜の骨附着部に軽度の円形細胞浸潤を見、滑液膜被覆細胞の腫脹が見られるが、その程度は第1群に比較して軽度である。第3～4週目になるとSMの効果は著明に認められる様になり、第1群に見られた様な著明な関節腔内

の滲出性円形細胞浸潤、壊死、後部膿瘍形成等は全く認められず、類上皮細胞も極めて少いが、十字靱帯骨附着部、滑液膜の後部骨附着部の皺襞には軽い円形細胞の浸潤を見る。このSMの効果は第5週目にも引続いて見られ、円形細胞浸潤は極く一部に限局化され、化骨障害も著明でない。

第7週以後になると、腫脹した滑液膜内には類上皮細胞、線維芽細胞が増加する。之等肉芽組織は対照群と同様に十字靱帯骨附着部より骨髓内に侵入し、同時に実質消失帯を見るようになる。第10週を経過すると肉芽組織には増殖性の線維芽細胞、類上皮細胞も増加するが、その程度は第1群と比較して弱く、肉芽組織の骨髓内侵入部の周囲は、線維芽細胞、線維細胞により被包され、骨梁の増殖は少い。

10週以後のSM中止後に於ける所見では、関節腔は滑液膜細胞の増殖並びに類上皮細胞、大小単核球が限局性に集団となつて増殖し同時に結合組織細胞による一部の被包化も見られるが、骨髓内病巣では骨梁増殖或は限局化の傾向はむしろ第1群と比較して少ない。

要するにSMを早期に用いると、初期の多核白血球を主とする著しい滲出性変化が抑制され、限局化される傾向が強いが、7週頃より結核性炎症像が現われ、同時に増殖性細胞も増加して来る。10週に於てSM投与を中止すると、又除々に再発の所見を呈して来るが、反応性骨梁増殖は第1群に比較して微弱であり、むしろ結合組織細胞による被包化の傾向が強い。

3. 第3群 (SM晩期治療群)

本群は感染後第5週目よりSM治療を行つたので、第5週目迄の病理組織所見は第1群と同様である。

第7週目に於ては、関節腔内に於ける類上皮細胞を主体とする結核性肉芽組織の増殖は軽度ではあるが、第1群、第2群と同様に十字靱帯骨附着部より肉芽組織の骨髓内侵入が見られ、その附近の骨髓には実質消失帯が見られる。関節後方には既に乾酪化し石灰化した大きな膿瘍も見られる。併し肉芽組織中には第1群に見られた様な壊死変性像は認められない。

第10～12週目に至ると、関節内の肉芽組織は少く限局化され、線維細胞、類上皮細胞の増殖も見られるが第1群に比較するとその程度は弱い。肉芽組織の骨髓内侵入部周囲には増殖せる結合組織や小骨梁が見られるが、第1群に見られた様な硬い骨組織の増殖は認められない。肉芽の骨髓内侵入部の周囲には実質消失帯を認める。

第15～17週になると、関節腔内には軽度の滑液膜の

腫脹、増殖が見られ、線維細胞、類上皮細胞は比較的少ない。この肉芽組織の骨髄内侵入部周囲は小骨梁で完全に取り囲まれた像を示す様になるが、第1群に比較するとその反応性の骨増殖の程度は弱い。

侵入部骨髄の実質消失帯に於ける線維細胞の増殖も著明である。関節外軟部組織に於て尚一部に乾酪様変性像を認めるが、その周囲は増殖せる結合組織によつて被包されつゝある傾向が見られる。

第20～25週になると、第2群と同様に関節内肉芽組織は限局化される傾向が見られるが、肉芽組織侵入骨髄の周囲に於ける反応性骨増殖は第2群と同様、第1群に比較すると弱い。併しながら一般に関節内の結核性病変は線維芽細胞、線維細胞の増殖が強く、それによつて被包化されんとする傾向が見られる。

要 約：

SM 晩期治療群に於ては、第7週目に於ては関節腔内の結核性肉芽組織の増殖は軽度であるが、靱帯よりの肉芽組織の骨内侵入及び実質消失帯は尚認められた。併し第1群に見られた如く肉芽組織の高度の壊死変性像は認められず、類上皮細胞集団も著しく少ない。

第15～17週に於ては、関節腔内の線維細胞、類上皮細胞の増殖と共に肉芽組織の骨髄内侵入も著明となるが、その周囲に於ける骨梁増殖は第1群と比較すると弱い。第20週以後は第2群と殆んど同じ様な経過をとる。

要するに、第3群は病理組織学的には増殖期に移行せんとする第5週目から治療を行つたので、滲出性変化を示す急性期から治療を行つた SM 早期治療群に比較すると、余り著明な SM の効果は認められなかつた。只対照群と比較すると SM 投与後3～5週目にやゝ類上皮細胞集団の減少を主とする SM 効果を認めたが、第2群に比較して劇的な効果は見られなかつた。尚対照群と比較して線維細胞の増殖及びそれによる病巣の被包化は見られたが、侵入骨髄内に於ける周囲の反応性の骨増殖が少いのは SM 治療群の特徴と思われた。

4. 第4群（ギブス固定群）

第1～2週目に於ては、第1群と同様に十字靱帯、滑液膜の骨附着部に多核白血球、大単核球の細胞浸潤及び出血が認められ、小血管の閉塞を見るものもあるが関節周囲軟部組織や骨髄内には変化ない。

第3週目に至ると、関節腔内には急性滲出性の変化が著しく強くなり、特に十字靱帯や滑液膜等に多核白

血球、大単核球、更に少数の組織球性細胞を認める様になり、対照群と比較して関節裂隙は狭く、大腿骨、脛骨が関節面で殆んど密着しているが、その間にも細胞浸潤が認められる。前後脂肪体中にも円形細胞の浸潤が見られ、大腿骨前上部骨膜外に於ては多核白血球の壊死崩壊が見られ、類壊死等が発現して来る。又関節後部の軟部組織には大きな膿瘍形成が見られるが、その程度は第1群に比較してより高度であつて、この膿瘍により大腿骨は圧迫され、骨幹部骨皮質の菲薄化が殆んど全例に認められたのが特異的であつた。

第5週目に於ては、関節腔内の肉芽組織は更に増殖し、類上皮細胞、小単核球、線維芽細胞も見られる様になる。この肉芽組織は一部十字靱帯、滑液膜の骨附着部より骨髄内へ侵入している。又所々壊死や乾酪化に陥つた部分も見られる。関節後方には2～3個の膿瘍が形成せられ、一部には乾酪化の傾向が認められる。又この膿瘍による大腿骨の圧迫像は更に著明となり、骨幹部骨皮質も菲薄になつてゐるが、骨幹部端では、Havers 氏管が拡大し、骨髄部骨梁は細くなつてゐる。

骨端軟骨に於ては細胞の配列が著しく乱れ、他の3群に比較してゆがめられた如き配列を示しているものも見られる。静止層、柱状層に於ける軟骨細胞の増殖は比較的障害されていないが、泡状層が少く、基質部の石灰沈着の障害が著明である。特に膿瘍により圧迫された骨幹部端や骨皮質の菲薄化、Havers 氏管の拡張等の脱灰現象が比較的強く見られた。

第7週目に至ると、関節腔内の肉芽組織は更に増殖し、十字靱帯骨附着部より骨髄内に侵入する。又関節腔内及び骨端骨髄や骨幹部骨髄等至る処に出血巣を認めたものもあつた。関節後方に於ける膿瘍は益々大きくなり、骨幹部骨皮質を菲薄化すると共に、一部肉芽は骨幹部骨髄に侵入し、両者の圧迫により骨梁は全く細くなると同時に骨髄内に於ける細胞のヘマトキシリンによる染色性も低下する。一方肉芽組織の中には類上皮細胞や線維細胞の増殖も認められる様になり、増殖性変化も強くなつて来る。又関節後方の膿瘍にも石灰沈着が見られる様になる。

併し骨幹部や骨幹部端に於ける化骨障害は第5週目より引き続き依然として高度に認められ、基質部の石灰沈着は見られず、同部の染色性の低下しているのが認められた。

第10～12週に至ると、関節腔内の肉芽組織は稍々減少し、類上皮細胞、線維細胞の増殖が見られるが、限局化する傾向も見られる様になる。又結核性肉芽組織の

骨髓内侵入部周囲には結合組織や小骨梁の増殖が見られるようになるが、その増殖の程度は第1群に比較すると著しく弱い。

骨端部や骨幹部に於ける化骨障害は第1群に於ては既に10週頃より小骨梁の新生を見るようになるのに反し、本群に於ては依然として化骨障害が残り、之等小骨梁の新生は全然認められないのみならず、基質部の石灰沈着は全然見られず、特に膿瘍に直接した部分の脱灰現象は依然として進行し、之等化骨障害の回復の兆が全然見られなかつた事が特徴的であつた。

第15週目に於ては、関節腔内の肉芽組織には線維化限局化は更に強くなり、癰痕化も局部的には見られるが、巨細胞及び類上皮細胞の集団は依然として関節腔内を充たし、その周囲に於ける線維細胞による被包化は第1群に比較して甚だ弱い。骨髓内の肉芽組織周囲には小骨梁が取り囲み治癒現象が見られるようになる。

併し骨端軟骨部に於ける化骨障害は依然として残り基質部には石灰沈着は全然見られず、骨梁の新生もない。又骨髓内細胞の染色性も悪く、所々細胞の変性せるものが見られる。

要 約：

第4群では、菌接種後1～2週目に於ては関節腔内に於ける変化は、第1群と殆んど同様であるが、第3週目になると、関節腔内の急性滲出性の変化は急に増強し、十字靱帯や滑液膜等に多核白血球、大小単核球の浸潤、関節後方の膿瘍形成等が見られるが、その程度は第1群に比較してより高度で、著しく大きな膿瘍による圧迫像が殆んど全例に見られたのが特異的であつた。

第5週目に至ると、之等の腫脹した滑液膜間の肉芽組織は更に増殖し、一部のものは十字靱帯より骨髓内に侵入しており、骨端骨髓に出血巣も見られる。骨端軟骨の化骨障害は他の3群に比較して強く認められる。即ち、骨端軟骨の配列は乱れているが、軟骨細胞の増殖は障害される傾向は少い。基質部の石灰沈着は悪く、膿瘍により圧迫された部分では特に著しい。しかも之等の変化が比較的長期間にわたつて存在していた。

7週以後には、之等肉芽組織は漸次増殖性に変化して来るが、尚巨細胞、類上皮細胞の増殖は進行し、線維細胞による被包化の傾向は少い。又化骨障害は依然として続き回復の兆は認められない。骨皮質は関節内部の結核性変化と後方の膿瘍の圧迫により繊細となつてゐる。10週より15週に至ると、骨端骨髓内肉芽組織

の周囲には小骨梁の発生を見るものもあり、関節内肉芽組織にも線維細胞がやゝ増加して治癒過程に入るにも拘らず被包化は少い。骨端部に於ける化骨障害は15週目に於ても依然として残つてゐるのが特異な所見であつた。

以上の如くギブス固定群に於ける諸変化は第1, 2, 3群に比較してより高度であつて、関節部や骨皮質、骨髓は内方からは結核性変化で、外方からはギブス固定により圧迫され、循環障害と不動性萎縮をおこしているものと思われる。

5. 第5群 (SM早期治療+ギブス固定群)

第1～2週目に於ては、第2群と同様に滑液膜や十字靱帯附着部に軽度の多核白血球、大単核球の細胞浸潤が見られ、骨端骨髓、関節後方に出血巣が見られるが、関節全体としての変化は少い。

第3週目に於ては、第2群と同じ様に関節腔内に於ても滑液膜の変化は極めて少い。第1群、第4群に比較して関節腔内に於ける滲出性変化も少く、僅に十字靱帯や滑液膜の一部に軽度の細胞浸潤を見るのみであるが、関節後方に於ては、既に大きな膿瘍の発生が見られた。併しこの膿瘍は中心部は融解液化の傾向が強くなり、周囲には類壊死層、類上皮細胞が見られ、被包化の傾向は全く見られない。

第5週目に於ても、関節腔内の肉芽組織は第1群、第4群に比較して少く、十字靱帯や滑液膜に軽度の円形細胞浸潤を認めるのみである。之等結核性変化の骨髓内侵入は見られなかつた。関節後方の膿瘍形成は殆んど全例に認められる。

第7週目に至ると、第2群と同様に関節腔内の結核性肉芽組織は、やゝ増加せる傾向が見られるが、第1, 4群と比較して類上皮細胞の浸潤は少ない。之等肉芽組織が十字靱帯骨附着部より骨髓内に侵入せる像も見られる様になり、骨髓細胞の染色性が低下し細胞の変性が見られる様になる。又この時期になると化骨障害も認められる様になり、第4群と同様基質部は殆んど消失し、石灰沈着が少くなつてゐる。関節後方の膿瘍は液化吸収される傾向が強くなり、結合組織細胞による被包化は認められない。又膿瘍に直接した骨幹部皮質の菲薄化は第4群に比較して差程著明ではないが、第1群よりは強い。

第10週目に於ては、関節腔内の肉芽組織は更に線維化の傾向が強くなり、骨内の肉芽組織の周囲にも結合組織や小骨梁の増殖が認められる。骨端軟骨部の化骨障害は依然として残り、基質部の染色性の低下や石灰

沈着の減少等は第4群と同じ様に認められる。

第15週目に於ては、関節腔内の肉芽組織は限局化せる傾向が強くなり、線維細胞の増加が認められる様になるが、第1群や第2群に比較して線維細胞の増殖の程度が弱い様に思われた。又骨端軟骨部に於ける化骨障害は依然として認められ、骨梁の発生や石灰沈着は殆んど見られず、回復の兆は認められなかつた。

要 約：

第1～2週目に於ける軽度の変化は他の4群と殆んど同程度である。第3週目頃より第2群と同様にSMの著明な効果が認められる様になり、関節腔内に於ける多核白血球は第1、第4群よりも著しく少く、関節後方の膿瘍はギプス固定による循環障害によるものかその発生は阻止されていない。併し第4群に比較して早期に液化吸収される傾向が見られる。

第5週目に於ても、SMの効果は引続いて認められているが、第7週目に至るとSM治療継続中にも拘らず関節内の肉芽組織はやゝ増加し、骨髓内にも病変が及ぶが、増殖性細胞は第4群と比較して稍々増加している傾向が見られる。骨端軟骨部に於ては、基質部が殆んど消失し、この部の石灰沈着が殆んど見られない。しかもこの化骨障害は比較的長期間にわたり存在していて、10週～15週に至るも回復の兆が認められなかつた事は第4群と同様にギプス固定を行つたものの特徴であつた。併しながら第4群に比較して関節内の変化も少く、膿瘍による骨幹部皮質の圧迫像も比較的少なかつた。

小 括：

対照群に於ては、菌接種後第2週目より関節腔内に於て、滑液膜の腫脹増殖、多核白血球、大単核球の増殖が著明に認められる様になるのに反し、SM早期治療群に於てはこの関節腔内の変化はごく軽度で、急性期に於けるSMの顕著な効果が見られる。

このSMの効果は第5週目にも認められ、対照群では十字靱帯や滑液膜骨附着部より結核性病変の骨髓内侵入が見られるのに反して、SM早期治療群に於ては十字靱帯や滑液膜に軽い円形細胞浸潤を見るのみである。

然るに第7週以後は、依然SM治療継続中にも拘らず早期治療群に於ても関節腔内の肉芽組織はやゝ増加し、骨髓内侵入を認める様になる。即ち、初期の所謂滲出期には割合SMの顕著な効果が認められるが、増殖期に至ると滲出期に見られた様な著明な効果は認められなかつた。併しながら、一般にSM早期治療群に於ては、巨細胞、類上皮細胞が比較的少く、病勢が限

局化され、膿瘍形成を見る事なく経過するが、SM投与中止により再び結核性炎症像が出現してくる。

又SM晚期治療群は早期治療群に於ける程劇的なSMの効果は見られず、SM投与後3～4週目位に治療効果を認めたが漸次再発が認められた。

一方ギプス固定を行つた第4群に於ては、所謂滲出性変化はギプス固定を行わなかつた第1群に比し、より強く、関節外の膿瘍もより大きく、しかも多発性でその為骨にはこの膿瘍による圧迫像が殆んど全例に認められた。

第5群に於ては、SMの著明な効果が見られ、関節腔内外の結核性変化は極めて少かつたが尚膿瘍の発生は防止出来なかつた。

又第4群、第5群共ギプス固定を行つた群に於ては骨端部軟骨の化骨障害が著明に認められ、静止層、増殖層の軟骨細胞の増殖は障害されていないが、泡状層及び基質部が殆んど消失し、石灰沈着も見られなかつた。又骨幹部端部及び骨幹部皮質に於ける骨組織の脱灰現象が比較的長期にわたつて存在し、骨、軟骨の修復機転はむしろ抑制される傾向が見られた。

第3節 脾臓結核菌定量培養成績

SMの治療効果について膝関節部の病理組織学的研究と併行して脾臓に於ける結核菌の定量培養を行つた。

膝関節部への結核菌接種後2週目頃より、肺、肝、脾などの内臓への結核菌転移が始まる。2週頃では肉眼では未だ殆んど認められない程であるが、4～5週後には肉眼的にもはつきり認められる結節を作る様になる。この場合脾に於ける結核結節形成は肝や肺に比較して最も高度にしかも早期に認められる。そこで内臓への結核菌転移の程度を脾臓の結核菌定量培養により観察した。

脾臓を無菌的にとり出し、その0.5gを1%苛性ソーダ液5ccにて稀釈し、之を乳鉢にて均等化し、その稀釈液0.1ccづつを上坂・友田の培地にそれぞれ5本づつ培養した。培養期間は4週間で、判定成績は5本の試験管の集落数の平均により次の規準により行つた。

(卅) 集落数100個以上 (卅) 集落数50～100個

(廿) 10～50個 (十) 1～5個

(土) 0.1～1個

菌接種後1・2・3・5・7・10・12・15・17・20の各週に於て、各群共2匹づつのモルモットについて培養を行い、その平均値をとつた。

第1群 (対照群)

第1週, 2例共菌発育陰性にて内臓転移を認めない。第2週, 第1例は80~100個内外, 第2例は50~70個内外の菌発育を見る。第3週, 2例共培地全表面積の約1/2以上の菌発育を見, 集落数にすると400~500個以上の多きにわたる。第5週, 第1例では100個内外, 第2例では250~400個内外の発育を認め, 第7週, 第1例200~300個内外, 第2例, 30~50個内外, 第10週, 第1例100個内外, 第2例0.1~1個内外を示す。第12週, 第1例10~20個内外, 第2例, 0, 第15週, 第1例では70~90個内外, 第2例30~50個内外, 第17週, 第1例では培地表面1/2の発育を示したのに反し, 第2例は20~40個内外, 第20週では第1例50~60個内外, 第2例は20~30個内外の値を示した。

第2群 (SM早期治療群)

第1週2例共陰性, 第2週, 第1例10~20個内外, 第2例30~50個内外, 第3週, 第1例70~100個内外, 第2例1~5個内外, 第5週, 第1例10~20個内外, 第2例0.1~1個内外, 第7週, 第1例1個内外, 第2例0, 以後10, 12, 15週迄2例共菌発育は0, 17週では2例共1個内外, 20週では2例共1~5個内外の値を示す。

第3群 (SM早期治療群)

第1~5週迄は対照群と同じ, 第7週では2例共1個内外の値を示し, 第10週では第1例は10~20個内外, 第2例は0, 第12週, 第1例は1個内外, 第2例は0, 第15週, 第1例1~5個内外, 第2例20~50個内外, 第17週, 第1例1~5個内外, 第2例1個内外, 第20週, 第1例1個内外, 第2例0の値を示す。

第1表 脾臓定量培養成績

結核菌接種後	第 1 群 (対照群)		第 2 群 (早期治療群)		第 3 群 (晩期治療群)	
	1	2	1	2	1	2
1	-	-	-	-	-	-
2	卅	卅	卅	卅	卅	卅
3	卅	卅	卅	+	卅	卅
5	卅	卅	卅	±	卅	卅
7	卅	卅	±	-	±	±
10	卅	±	-	-	卅	-
12	卅	-	-	-	±	-
15	卅	卅	-	-	+	卅
17	卅	卅	±	±	+	±
20	卅	卅	+	+	±	-
卅	集落数 100個以上		±		0.1~1個	
卅	50~100個		-		0	
卅	10~50個					
+	1~ 5個 (価は 5本の試験管の平均数)					

小 括

以上の如く SM投与群 (第2群, 第3群) は対照群に比較して明かに発生集落数は少ない。又肉眼的所見に於ても対照群では著明な結核性結節を認め, 脾臓の大きさも正常のものに比較して2~3倍にも増大しているものが大部分であつたのに, SM 早期治療群では, 3週目にやゝ著明な変化を認めた以外に, 全経過中大部分は肉眼的に余り変化を認めず, 発生集落数も対照群に比較して極めて少なかつたが, SM の投与を例令早期に行つても結核菌の全身転移を完全に阻止し得なかつた。

尚10週間の SM治療終了後に, 集落発生数が著明に増加する様な傾向は見られなかつた。

第3章 総括並びに考察

各種抗結核化学療法剤の効果に関する病理組織学的研究は, 肺結核に於ては既に多数発表され, その作用の主なものとしては, 硝子化の促進, 滲出性炎症の吸収促進, 病巣内の血管新生とその充血, 類上皮細胞の萎縮と消失等があげられているが, 骨関節結核に対する之等薬剤の影響に関する研究は極めて少く, 著者が文献を渉猟した範囲では, 臨床材料による病理組織学的研究は猪狩博士により, 動物実験的研究はBastos, 片山教授門下及び教室大石氏の発表を見るのみである。

猪狩博士らは肺結核その他の軟性臓器で自然治癒の促進とも考えられている抗結核剤による治癒形式は, 骨結核に於ては, むしろ病巣に於ける膠原線維化現象の方が強い為に, 在来の病巣の骨髄化現象並びに内骨膜性骨化による骨梁形式といった自然治癒の基本方式からかけ離れた治療形式を示し, 又骨髄内実質細胞の消失範囲の狭少化, 更に病巣部周辺の貧血, 浮腫も減退或は消失を示し, 病巣周辺に於ては, 結核特殊の所見が極めて少くなる事を指摘している。

この点に関しては片山教授門下の動物の実験的研究によつても同様な所見が認められている。即ち, 片山教授は対照群の骨端核骨髓病巣には殆んど毎常肉芽周囲の焦点周囲炎の像を見るが, SM 投与群ではかかる所見は見られない。併し膿瘍形成を見る事なく, 又病勢が抑制され, 限局して結核性病巣としての特徴の少い割に, 結合組織の増生が余り著明に認められないと述べている。

Bastos 等は5匹の屯を用いて結核菌接種後直ちに SM 1日 0.1g を投与し, 又他の5匹には INAH 1日 6mg 連続50日間投与し, 他の無治療群及び菌接種後

55日目に SM 及び INAH 治療を行つた兎及び35日目より治療を行つたモルモットと比較検討した結果、菌接種後直ちに治療を行つたものは、他の群に比較すると著明な抗結核剤の効果が認められるが、結核性病変は完全に消失せしめる事が出来ず、晩期には依然として病変が残つていと述べている。この報告では詳細な病理組織学的な発表がなされていないが、骨結核に対し実験的に菌接種後直ちに抗結核剤を用いた研究の唯一のものであつた。

この様に骨関節結核に対する抗結核剤の影響を見る時、肺結核に於けるより以上に薬剤の治療効果の限界が認められるのである。こゝに今後我々が本症の治療を行うに際して考えるべき重要な問題が残されていると考えられる。著者の実験成績に於ても、既に第2章第2節の病理組織学的所見の項にて述べた如く、初期の滲出性変化を有する時期には確かに劇的な治療効果が認められ、多核白血球の急速な減少が起り、滲出性の結核結節、膿瘍形成等は殆んど見られず、結核性病変はこのまゝ完全に治癒してしまうのではないかとさえ考えられたが、更に SM 治療を継続しているにも拘らず、7週目頃より結核特有の類上皮細胞、大小単核球、線維芽細胞等が混在して出現し、しかも病変は関節軟骨を破壊して骨端骨髄にも及ぶようになるのである。そして実験的には既に増殖期に入つている第5週目より治療を行つた第3群には、第2群に見られた様な劇的な効果は見られず、治療中止と共に緩慢ではあるが再発像も一部に認められた。次に SM 治療を行つたものに見られる特徴として大きな膿瘍や結核結節を作るものは極めて少なく、結核特有な類上皮細胞の萎縮、消失の傾向が見られる事である。従つて第4週以後の増殖期に入つても線維細胞や類上皮細胞等の増殖性細胞の増生が無治療群に比較して少ないのが特異的であつた。

更に菌接種後5~7週後に於ける肉芽組織の骨端骨髄内侵入後の所見に於ても、骨髄内結核病巣周囲の骨の反応性変化としての骨梁形成、結合組織細胞の増殖更には骨硬化等は SM 投与群は対照群に比べて少いことも特徴であつた。

次に臨床上一骨関節結核に比較的多く用いられているギプス固定の効果を検討して見たが、ギプス固定のみを行つた第4群に於ては、初期急性期には無治療群と比較して関節内の滲出性変化はより強度であり、特に関節後方の膿瘍形成はより著明で、この膿瘍による大腿骨幹部の圧迫像が認められた。

ギプス固定に SM を併用した第5群に於ては関節内外の病変は少く、早期より SM 治療のみを行つた第2群と同じ様な経過が見られた。併しながら、ギプス固定を行つた群に特有な所見は第4群、第5群共骨幹部骨皮質の萎縮像が著しく強く、しかも長期にわたつて見られた事である。この変化については既に病理組織学的所見の項にて詳細に述べたが、この原因としてはギプスによる外方からの圧迫と、関節内部に於ける結核性病変による圧迫の両者による循環障害及び膿瘍による物理的圧迫によるものと思われる。

この様に関節内に比較的旺盛な滲出性病変の存する時期に於ては、ギプス固定の治療効果は全く見られなかつたのみならず、骨組織の脱灰現象が比較的長期にわたつて継続し、骨軟骨の修復機転は、むしろ抑制される傾向が見られた。

著者の実験は、動物に菌接種を行つた後直ちに SM 治療、ギプス固定を行うことにより、近年臨床的に骨関節結核の早期発見と、抗結核剤の早期使用並びにギプス固定により、整形外科医従来の念願である関節可動性を残し、結核を治癒せしめんとする治療方針について、その効果を動物実験的に追究するのが目的であつた。

その結果は先にも述べた如く、ギプス固定は結核性病変に対しては、治療効果は全く認められなかつたのみならず、著明な骨萎縮が残り、骨や軟骨の修復機転はむしろギプス固定を行わなかつた群より遅れることがわかつたのである。

又 SM 投与により病巣周辺部の結核結節、膿瘍形成等の変化は殆んど消失して SM の著明な効果は認められたが、その結果結核特有の変化が少くなり、増殖性細胞の増生はむしろ対照群よりも悪い事を知り得た。更に SM 治療継続中にも拘らず、結核性病変は骨髄内に侵入し、SM の作用には或る程度の治療限界が存する事がわかつた。

勿論以上の動物実験では人類の骨関節結核症と著しく異つた病像も見られ、両者全く対比出来ない点も多く、従つて此の成績を以て直ちに臨床的にあてはめることは出来ないが、少くとも現在使用されている抗結核剤を使用し乍ら、早期にギプス固定を行つても、骨関節結核を完全に治癒せしめる事は出来ない事がわかり、骨関節結核に対する保存的療法と化学療法の併用療法に治療限界を有する事を病理組織学的に明確に証明することが出来たといひ得ると思う。

尚内臓への結核菌転移に関しても、SM 治療群では

明らかに著明な転移の抑制を見た。脾臓の結核菌定量培養成績では7週以後に於ては、早期治療群でも殆んど結核菌の転移を完全に阻止することは出来ず、少数ではあるが集落の発生を見た事から考えても、SM投与を早期に行つても結核菌の血液内撒布を完全に防ぎ得ないことが立証された。

第4章 結 語

人工関節結核モルモットに菌接種後 SM療法並びにギプス固定療法を行い、そのレ線所見、病理組織学的所見、並びに脾臓結核菌転移状態について次の5群に分けて比較検討した。

- 1 対照群
- 2 SM 早期治療群
- 3 SM 晚期治療群
- 4 ギプス固定群
- 5 SM 早期治療 + ギプス固定群

(1) レ線学的には対照群たる第1群に於ては、菌接種後3~4週目頃より透明層を有する骨萎縮像があらわれ、第12~15週になると著明な骨破壊像が見られるようになるが、同時にその周囲に硬化像も現われてくる。然るにSM投与を行つた第2群、第3群に於ては12週乃至15週に至つても骨破壊像は極めて少く、第7週~12週に於て極めて軽度の骨萎縮像を認めたに過ぎない。一方ギプス固定を行つた第4群、第5群では骨萎縮が比較的広汎で而も長期に亘り認められ、骨病巣の限局化像の遅延する傾向が見られた。

(2) 病理組織学的所見では、SM 早期治療群は対照群に比べると1~5週迄は著明なSMの効果を認めるが7週以後になると結核性病像が現われ、肉芽組織の骨端骨髓内への侵入を阻止し得ず、SMを中止した後は再発の兆が見られた。又菌接種後5週目よりSM投与を行つたSM晚期治療群では早期治療群に見られる程の著明な効果は認められなかつた。

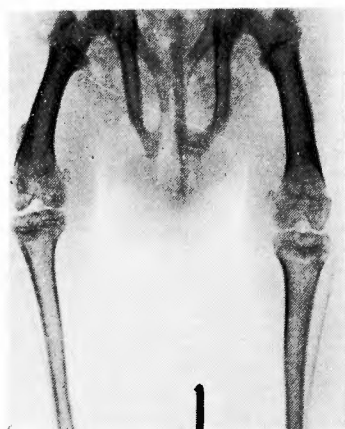
一方ギプス固定群に於ては、関節内外の結核性病変は対照群よりもむしろ強く、殊に関節外膿瘍形成が著明であつた。ギプス固定にSM治療を併用した第5群では、関節内外の変化はSMの作用によりやゝ限局化されてはいたが、第4群、第5群いづれも、ギプス固定による外方からの、又膿瘍による内方からの圧迫に基因し、相当高度の骨萎縮像が比較的長期間に亘つて存在していた。

(3) 脾臓結核菌定量培養成績に於てもSM早期治療群は対照群、晚期治療群よりも結核菌発生集落数は少なかつた。

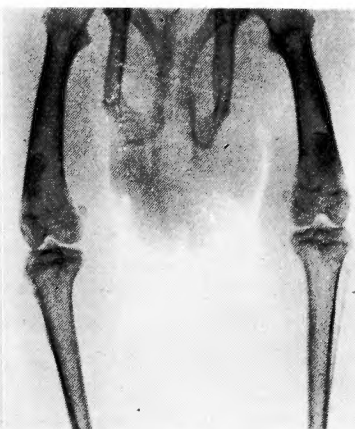
稿を終るに臨み終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜つた恩師近藤鋭矢教授に深謝し、又御指導、御鞭達を戴いた現徳島大学整形外科山田憲吾教授並びにレ線的及び病理組織学的所見について御指導を戴いた本学教室の赤星義彦講師に対し衷心より感謝の意を表する。

参 考 文 献

- 1) Bosworth, D. M. and Wright, H. A.: Streptomycin in Bone and Joint Tuberculosis. *J. Bone & Joint Surg.*, **34-A**; 255, 1952.
- 2) Evans, E. T.: Tuberculosis of the Bones and Joints. *J. Bone & Joint Surg.*, **34-A**; 267, 1952.
- 3) Harris, R. I., et al.: Streptomycin in the Treatment of Bone and Joint Tuberculosis. *J. Bone & Joint Surg.*, **34-A**; 279, 1952.
- 4) Compere, E. L., et al.: Evaluation of Streptomycin Therapy in a Controlled Series of Ninety Cases of Skeletal Tuberculosis. *J. Bone & Joint Surg.*, **34-A**; 288, 1952.
- 5) DeRoy, M. S. and Fischer, H.: The Treatment of Tuberculous Bone Disease by Surgical Drainage Combined with Streptomycin. *J. Bone & Joint Surg.*, **34-A**; 299, 1952.
- 6) Bastos, F. M. and Portal, L. L.: Experimental Studies on the Treatment of Bone and Joint Tuberculosis with Dihydro-Streptomycin and Isonicotinic Acid Hydrazide. *J. Bone & Joint Surg.*, **37-A**; 156, 1955.
- 7) Smith, W. S. and Bailly, R. W.: Effect of Streptomycin in Synovial Tuberculosis of the Knee. *J. A. M. A.*, **152**; 792, 1953.
- 8) Bickel, W. H., et al.: Streptomycin in the Treatment of Bone and Joint. *J. A. M. A.*, **137**; 682, 1948.
- 9) Dettloff, et al.: La tuberculose du genou. Formes a debut synovial. *Semaine des Hospitaux*, 29-50, 51, 2499, 1953.
- 10) Smith, A. D. F. and Yu, H. I.: Streptomycin Combined with Surgery in the Treatment of Bone and Joint Tuberculosis. *J. A. M. A.*, **142**; 1, 1950.
- 11) Baggenstoss, A. H., et al.: Streptomycin in Miliary Tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.*, **55**; 54, 1947.
- 12) Flory, C. M., et al.: Modification of Tuberculous Lesions in Patients Treated with Streptomycin. *Am. Rev. Tuberc.*, **58**; 421, 1948.
- 13) Auerbach, O., et al.: Anatomic Change in Tuberculosis Following Streptomycin Therapy. *Am. Rev. Tuberc.*, **58**; 499, 1948.
- 14) Silverthorne, M. C. and Silverman, G.: The Effect of Streptomycin on the Morphology of the Tuberculous Lesions. *Am. Rev. Tuberc.*, **61**; 525, 1950.
- 15) Mahon, H. W.: Pathology of Pulmonary Tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.*, **61**; 543, 1950.
- 16) Muschenheim, C., et al.:



第1図 第1群第4週目，
腫脹像を認む。



第2図 第2群第4週目，第
1図に比較して変化
は少く，腫脹像も殆
んど認められない。



第3図 第5群第7週目，骨
萎縮像を認む。



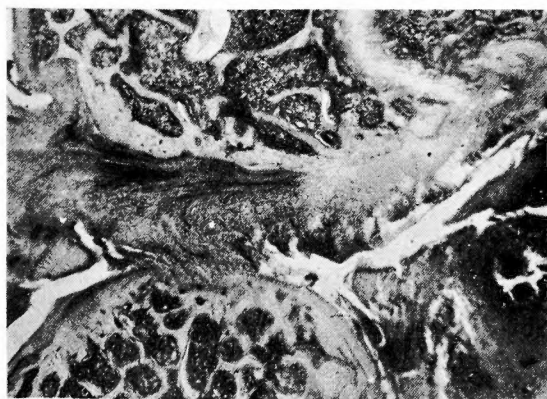
第4図 第3群第10週目，硬
化像を認む。



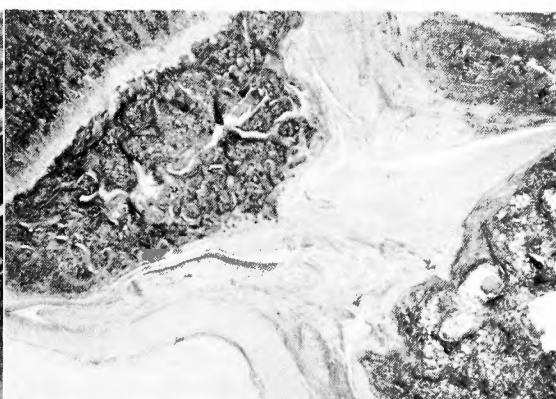
第5図 第4群第10週目，硬
化像を認む。



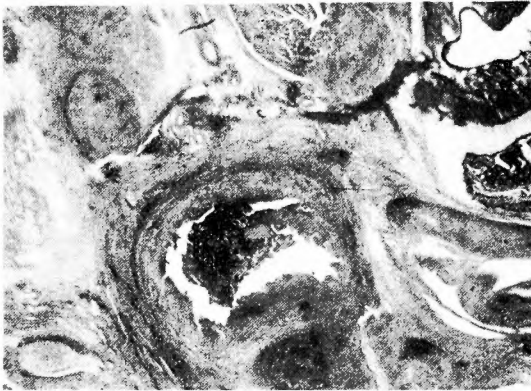
第6図 第1群第12週目，著
明な破壊像を認める
も，既に硬化せる像
が認められる。



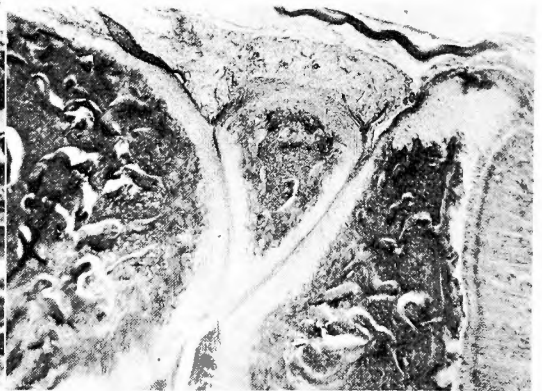
第7図 第1群第3週目，十字靱帯に著明な円形細胞浸潤を認め，右下方には関節後方の膿瘍形成を認む。併し骨髓にはまだ変化を認めない。



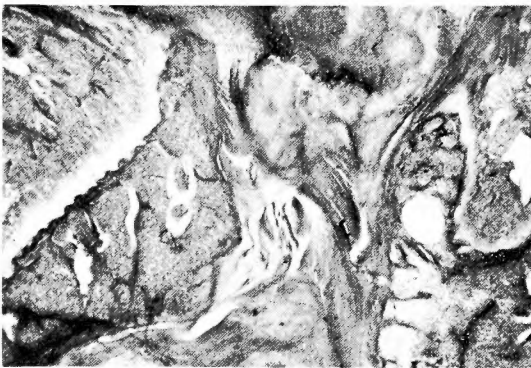
第8図 第2群第3週目，第7図に比較して関節内の変化は殆んど認められず，周囲の軟部組織にも細胞浸潤は見られず，関節後方の膿瘍形成は全然見られない。



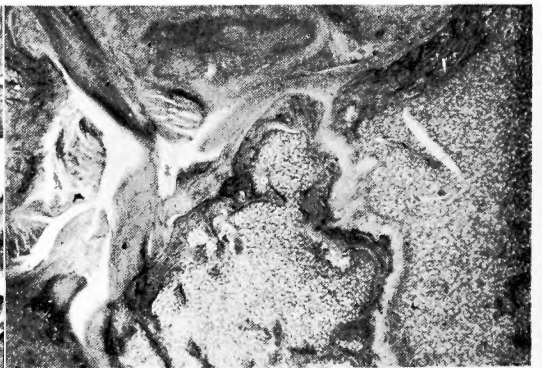
第9図 第1群第5週目，関節腔内は結核性肉芽組織にて充滿し，一部乾酪化の傾向あり．関節後方に写真の如き大きな膿瘍形成を認める．



第10図 第2群第5週目，関節内変化は依然として少く，半月板に一部細胞浸潤を見るのみである．



第11図 第4群第5週目，関節腔内は結核性肉芽組織にて充滿し，一部は骨内にも侵入している．周囲軟部組織にも広範囲な乾酪巣が見られる．



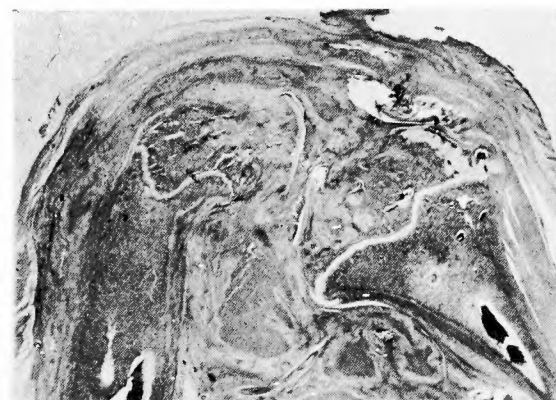
第12図 第5群第5週目，第11図に比較すると関節内の変化は少いが，骨髓に実質消失帯が見られ，軟部組織にも乾酪巣が見られる．



第13図 第1群第7週目，骨髓内に結核結節の形成を認め，周囲の骨髓には実質消失帯を認む．併し結核性変化そのものは増殖性となる．



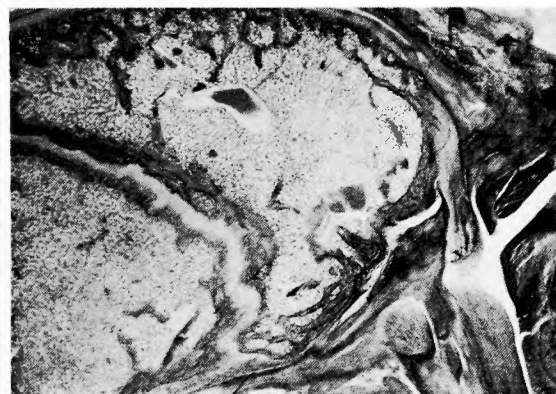
第14図 第2群第7週目，第13図に比較すると関節内の変化は少いが，結核性変化は一部骨内に及ぶ．



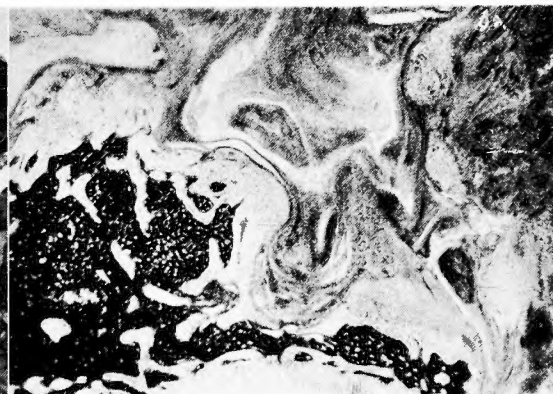
第15図 第4群第7週目、(関節全体)一見して明らかな様に、周囲軟部組織の増殖性に变化せる乾酪巣が骨内に侵入し、骨髓内には著明な乾酪巣が方々に見られる。関節腔内にも肉芽組織が充満し、大腿骨及び脛骨は之等乾酪巣により圧迫され、骨皮質が繊細となる。



第16図 (第15図の拡大せるもの)骨髓内の乾酪巣は骨頭部より骨幹部の骨端線に迄及び、一部は骨幹部にも転移巣を認める。骨端軟骨細胞は殆んど消失してしまっている。



第17図 第5群第7週目、第16図に見られた様な結核組織の骨髓内転移巣は殆んど見られないが、骨髓内細胞の広範囲に亘る消失が見られる。



第18図 第1群第10週目、関節内の結核性肉芽は増殖性細胞の増生が著明。骨内侵入せる変化は周囲の硬い骨梁の増生の為、骨幹端に至る迄に止まっている。



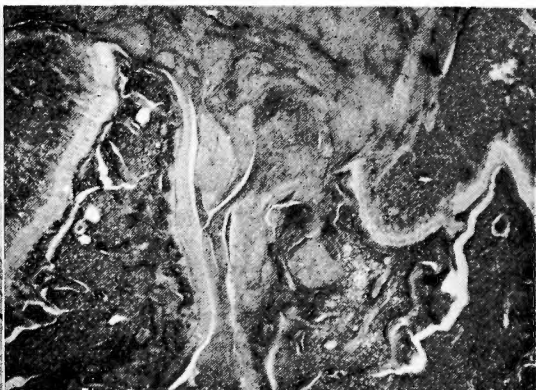
第19図 第2群第10週目、骨内侵入肉芽の周囲に於ける反応性骨増殖は第18図に比較して弱く、硬い骨梁は殆んど認められず、結合織性細胞の増殖が大部分である。関節腔内に於ける線維性細胞の増殖も第18図に比較すると弱い。



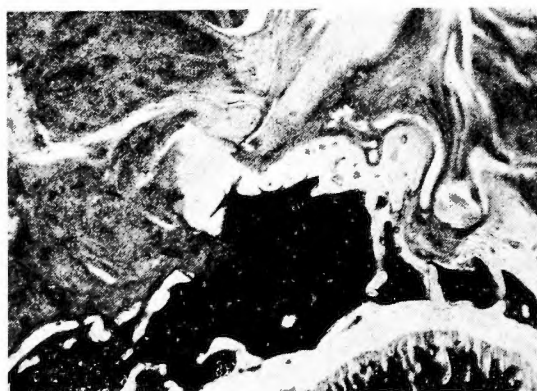
第20図 第3群第10週目、関節腔内には、線維性細胞の増殖を認め、骨髓内には、骨髓細胞の消失を見る。



第21図 第4群第10週目、(関節全体) 第15図に比較して軟部組織及び骨髓内の結核結節は治癒の傾向が認められるが、大腿骨及び脛骨は依然として圧迫像を示している。



第22図 (第21図を拡大せるもの) 軟部組織及び骨髓内に於ける結核結節には増殖性細胞の増生が著明である。併し骨端軟骨部に於ける骨梁の新生は全然認められず、強い骨萎縮の像を示す。



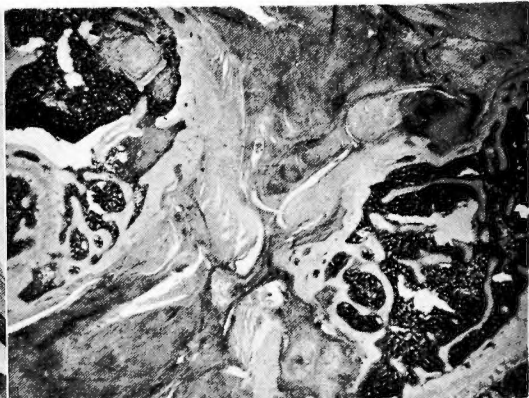
第23図 第1群第15週目、結核組織の周囲には結合組織性細胞、骨梁等が増生し、関節腔内にも増殖性細胞が多く治癒期の像を示す



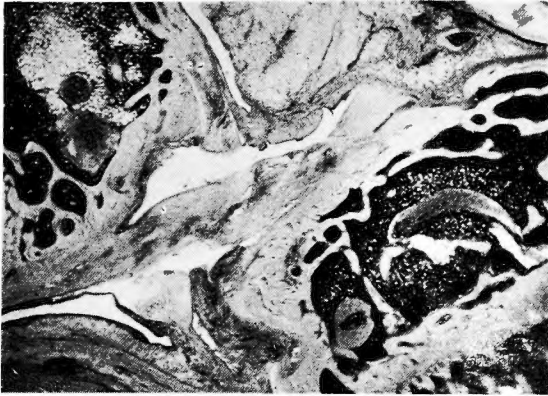
第24図 第2群第15週目、第23図に比較して関節腔内及び骨内に於ける増殖性反応が少い、骨髓内に於ける実質消失帯が残っている。



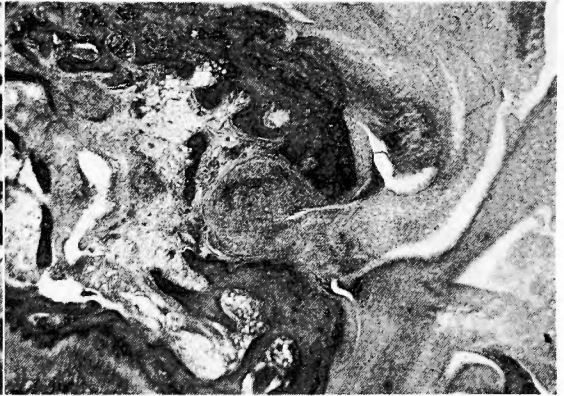
第25図 第4群第15週目、(関節全体) 関節腔内の結核性肉芽も少く限局化され骨髓内の転移巣も限局化して治癒期の像が見られる。第15図や第21図に見られた大腿骨、脛骨の圧迫像は殆んど回復している。



第26図 (第25図を拡大せるもの) 関節腔内には線維性細胞の増殖が著明、骨髓内の病巣も限局化され治癒におもむく。



第27図 第5群第15週目，第26図に比較して関節腔内の病変は少い。骨髓内転移巣も少い。従つて線維性細胞の増殖が第26図に比較すると少い。



第28図 第3群第17週目，結核病巣骨内侵入部周囲には著明な骨梁の新生を見る。実質消失帯にも骨梁形成が見られ骨髓細胞の消失は幾分回復の兆がある。



第29図 第1群第20週目，骨内の病巣は完全に結合織性或は骨性に治癒している。併し一處には実質消失帯を認める。



第30図 第2群第25週目，骨内病巣は殆んど反応性に増殖した骨梁にて取り囲まれ，結核性病変は増殖性細胞増生により治癒期に向う。

Streptomycin in the Treatment of Tuberculosis in Humans. *Ann. Int. Med.*, **27**; 989, 1947. 17) Feldman, W. H., et al.: Streptomycin in Experimental Tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.*, **55**; 428, 1947. 18) Feldman, W. H., et al.: Streptomycin in Experimental Tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.*, **52**; 269, 1945. 19) Steenken, W. Jr and Wolinsky, E.: Streptomycin in Experimental Tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.*, **58**; 353, 1948. 20) Feldman, W. H.: A Scheme for Numerical Recording of Tuberculous Changes in Experimentally Infected Guinea Pigs. *Am. Rev. Tuberc.*, **48**; 248, 1943. 21) 林孝夫: 骨関節結核に於ける骨萎縮の実験的研究. *日整会誌*, **26**; 1, 1952. 22) 大谷寿: 骨関節結核の廓清術に関する実験的研究. *日本外科宝函*, **22**; 509, 1953. 23) 大谷寿: 関節結核の初期旺盛期に対する病勢鎮静化促進方策に関する実験的研究. *日本外科宝函*, **22**; 533, 1953. 24) 大石宏: 人工関節結核に対する I. N. A. H. (イソニコチン酸ヒドラジット) の効果に関する実験的研究. *日本外科宝函*, **23**; 494, 1954. 25) 有泉正一: 人工関節結核海狸の化学療法に於けるレ線所見. *日整会誌*, **27**; 7, 1953. 26) 有泉正一: 人工関節結核海狸に対する関節切除術のレ線所見. *日整会誌*, **27**; 93, 1953. 27) 伊丹康人他 3 名: 海狸に於ける人工的膝関節結核化学療法の長期観察殊に罹患関節の病理組織学的所見. *日整会誌*, **27**; 121, 1953. 28) 有泉正一他 2 名: 人工関節結核 (海狸) の化学療法に於ける一般状態並びに内臓器所見に就いて. *日整会誌*, **27**; 136, 1953. 29) 木下博: 海狸の人工関節結核に於ける骨髄内転移巣について. *日整会誌*, **29**; 137, 1955. 30) 中村嘉雄: 人工関節結核 (海狸) に対する PAS 療法的一般所見並びに組織所見. *日整会誌*, **30**; 160, 1956. 31) 石山敏夫: 人工関節結核 (海狸) の化学療法に於ける肝臓所見. *日整会誌*, **27**; 496, 1953. 32) 石山敏夫, 川戸一: 人工関節結核海狸の化学療法に於ける肝臓所見. *日整会誌*, **28**; 86, 1954. 33) 伊東泰也, 武田躬行: 骨関節結核に於ける Rimifon の使用経験. *日整会誌*, **27**; 370, 1953. 34) 近藤鋭矢, 山田憲吾: 骨関節結核の病巣廓清術成績と適応症の吟味. *日整会誌*, **29**; 250, 1955. 35) 片山良亮: 骨関節結核の治療に関する研究一関節機能の恢復に関する研究. *日整会誌*, **29**; 259, 1955. 36) 岩瀬康信他 2 名: 海狸の人工関節結核を種々なる条件下に運動させた時の経過観察. *日整会誌*, **29**; 249, 1955. 37) 五十嵐正典: 化学療法下の骨関節結核に対する保存的療法の検討. *日整会誌*, **29**; 709, 1956. 38) 川戸一: 化学療法時の骨関節結核の病理組織学的変化について. *日整会誌*, **30**; 147, 1956. 39) 伊丹康人他: 化学療法下に於ける骨関節結核の観血的手術とその再燃について. *臨床外科*, **9**, 801, 1954. 40) 桐田良人他: 骨関節結核に対する病巣廓清術と骨移植に就て. *日本外科宝*

函, **25**; 7, 1956. 41) 渡辺正毅他: 最近 5 ヶ年に於ける骨関節結核治療の遠隔成績特に可動性保持, 治療期間短縮を企図した症例について. *日整会誌*, **29**; 248, 1955. 42) 近藤鋭矢: 脊椎カリエスの治療に関する私見. *日整会誌*, **24**; 59, 1950. 43) 近藤鋭矢他: 骨関節結核に対する手術的侵襲の問題に就て. *日整会誌*, **24**; 211, 1950. 44) 近藤鋭矢他: 骨関節結核と「ストレプトマイシン」治療. **34**; 279, 1952. 45) 近藤鋭矢他: 骨関節結核に対する積極的手術侵襲の問題. 結核研究の進歩, **1**; 210, 1953. 46) 飯野三郎: 骨関節結核と化学療法. 結核研究の進歩, **1**; 202, 1953. 47) 飯野三郎他: 骨関節結核治療の動向. *日本臨床結核*, **11**; 673, 1952. 48) 永井三郎: 整形外科領域に於ける結核治療の最近の動向. *日本臨床結核*, **12**; 755, 1953. 49) 永井三郎: 骨関節結核に対するストレプトマイシン療法の総合成績. *日本医事新報*, **1492**; 12 (4024), 1952. 50) 永井三郎他: 専門療養所に於ける骨関節結核の療法 (第二報) 化学療法 (その 1). *日整会誌*, **24**; 198, 1950. 51) 片山良亮他: 骨関節結核に対するストレプトマイシン療法の経験. *日整会誌*, **24**; 200, 1950. 52) 天児民和, 花北良臣: 小児関節結核に対する早期化学療法の効果. *診断と治療*, **42**; 222, 1954. 53) 三木威勇治: 骨関節結核治療の新方向. *治療*, **33**; 65, 1951. 54) 西新助: 骨関節結核の観血的治療法. *整形外科*, **3**; 247, 1952. 55) 三木威勇治: 膝関節結核治療に於ける運動性保持の可能性について. *日整会誌*, **28**; 343, 1954. 56) 御巫清久: 骨関節結核の保存的療法. *日整会誌*, **29**; 237, 1955. 57) 猪狩忠: 骨関節結核手術方針の検討. *日整会誌*, **29**; 240, 1955. 58) 猪狩忠, 鎌田正俊: 骨結核に対する抗結核剤の影響に関する病理組織学的検索. *整形外科*, **7**; 225, 1956. 59) 伊丹康人他: 病理組織像から見た骨関節結核のレ線像. *整形外科*, **7**; 236, 1956. 60) 近藤鋭矢, 山田憲吾: 骨関節結核の観血的療法. *日整会誌*, **25**; 241, 1951. 61) 山田憲吾: 骨関節結核症に於ける結核菌及びアレルギーの問題. 結核新論, 医学春秋第 II 集, 145, 1952. 62) 片山良亮: 結核の化学療法殊に骨関節結核について. 1952. 63) 片山良亮: 骨関節結核治療の動向. *日本医師会雑誌*, **32**; 435, 1954. 64) 児玉得: 骨関節結核症に於ける結核菌の生態. *整形外科*, **2**; 16, 1951. 65) 児玉得: 骨関節結核症に於ける結核菌の研究補遺. *整形外科*, **2**; 90, 1951. 66) 藤田栄隆: 骨関節結核主病巣内ストマイ濃度について. *日本外科宝函*, **24**; 201, 1955. 67) 近藤茂: 骨関節結核病巣内ストレプトマイシン濃度について. *京都大学結核研究所紀要*, **2**; 171, 1954. 68) 服部正次他: ストレプトマイシン及びイソニコチン酸ヒドラジット投与によるモルモット結核治療像の組織化学的研究. *結核*, **29**, 170, 1954. 69) 岩崎竜郎: 結核化学療法の病理解剖学的考察. *臨床外科*, **4**; 410, 1951. 70) 村瀬貞雄: 結核性病変の性状と化学療法の効果に関する病理解剖学的実験的研究. *結核*, **29**; 313, 1954.